

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 20/01/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA VETERINÁRIA E REPRODUÇÃO ANIMAL

**BIOCOMPATIBILIDADE E EFICÁCIA DA MEMBRANA
SINTÉTICA À
BASE DE POLIDIAXANONA NA RESTAURAÇÃO DA
CARTILAGEM ARTICULAR EM ESTUDO PRÉ-CLÍNICO
EM OVINOS**

EMANUEL VITOR PEREIRA APOLONIO

Botucatu, São Paulo
Janeiro de 2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA VETERINÁRIA E REPRODUÇÃO ANIMAL

**BIOCOMPATIBILIDADE E EFICÁCIA DA MEMBRANA
SINTÉTICA À
BASE DE POLIDIAXANONA NA RESTAURAÇÃO DA
CARTILAGEM ARTICULAR EM ESTUDO PRÉ-CLÍNICO
EM OVINOS**

EMANUEL VITOR PEREIRA APOLONIO

Tese apresentada junto ao Programa
de Pós-graduação em Biotecnologia
Animal da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da UNESP
para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Liz Garcia Alves

Botucatu, São Paulo
Janeiro de 2026

A644b	Apolonio, Emanuel Biocompatibilidade e Eficácia da Membrana Sintética à Base de Polidioxanona na Restauração da Cartilagem Articular em Estudo Pré-Clínico em Ovinos / Emanuel Apolonio. -- Botucatu, 2026 89 p. : il., tabs., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu Orientadora: Ana Liz Garcia Alves 1. Cartilage. 2. Cirurgia translacional. 3. Ortopedia. 4. Polidioxanona. 5. Biomateriais. I. Título.
-------	--

Autor: Emanuel Vitor Pereira Apolonio

Data: 20.01.2026

Título: Biocompatibilidade e eficácia da membrana sintética à base de polidioxanona na restauração da cartilagem articular em estudo pré-clínico em ovinos

Comissão Examinadora

Prof.^a Dra. Ana Liz Garcia Alves

Orientadora

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal

FMVZ, UNESP

Botucatu, São Paulo

Prof. Dr. Armando de Mattos Carvalho

Membro

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

Escola de Veterinária UFMG

Belo Horizonte, Minas Gerais

Prof. Dr. Vitor Hugo dos Santos

Membro

Departamento de Clínicas Veterinárias

Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, Paraná

Prof. Dr. Luis Cláudio Lopes Correia da Silva

Membro

Departamento de Cirurgia – VCI

Universidade de São Paulo – USP

São Paulo, São Paulo

Prof. Dr. Pedro Debieux Vargas Silva

Membro

Ortopedia e Traumatologia

Hospital Israelita Albert Einstein

São Paulo, São Paulo

Agradecimentos

Gostaria, primeiramente, de agradecer a Deus por me permitir vivenciar esta experiência com saúde, alegria e serenidade, e por me cercar de pessoas boas ao longo do caminho.

Aos meus pais, Angela Maria Apolonio e Paulo Roberto Apolonio, ao meu irmão Paulo Guilherme Apolonio, e a todos os meus familiares, pelo apoio incondicional durante este período. A presença constante, o incentivo e o carinho de vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Minha eterna gratidão.

À minha noiva, Monique Rusch Rossato, por seu apoio integral em todos os desafios, pela parceria diária e por compartilhar comigo os sonhos e conquistas que construiremos juntos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ana Liz Garcia Alves, pela orientação, paciência e valiosos ensinamentos desde o início da minha trajetória profissional, em 2017. Agradeço profundamente pela confiança depositada em meu trabalho e pela inspiração constante. Terá sempre minha admiração e respeito.

Aos professores da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Unesp – Botucatu (SP), em especial aos docentes do Departamento de Cirurgia de Grandes Animais, Prof. Dr. Carlos Alberto Hussni, Prof. Dr. Celso Antonio Rodrigues e Prof. Dr. Marcos Jun Watanabe, pelos ensinamentos, conselhos e apoio durante toda a caminhada acadêmica.

Aos funcionários da universidade, em especial à Clotilde Gonçalves e ao Marco Antônio Simão, pela dedicação, disponibilidade e amizade, fundamentais para a execução deste experimento.

Aos amigos, estagiários, residentes e pós-graduandos com quem tive o prazer de conviver e aprender, meus sinceros agradecimentos pela colaboração, companheirismo e pelos momentos compartilhados.

Aos médicos ortopedistas Pedro Debieux, Camila Cohen e Moisés Cohen, pelo valioso conhecimento transmitido e pela contribuição essencial na condução do experimento, desde o delineamento inicial até a conclusão do estudo.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu (SP), pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional, pelo ambiente de aprendizado e por fazer parte desta comunidade de excelência.

À empresa Plenum Bioengenharia, pela confiança depositada na equipe responsável pela pesquisa e pelo imprescindível apoio financeiro concedido em todas as etapas do projeto.

Às agências de fomento Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro, essencial à realização deste trabalho.

E, por fim, a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a concretização deste estudo, deixo aqui o meu mais sincero agradecimento.

Lista de Abreviaturas

ACI – Implantação de condrócitos autólogos
AD-CTM – Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo
AMIC – Condrogênese induzida por matriz autóloga
 α -SMA – Actina alfa do músculo liso
BMAC – Concentrado de aspirado de medula óssea
CAIS – Sistema de implantação de cartilagem autóloga
COL I – Colágeno tipo 1
COL II – Colágeno tipo 2
COL III – Colágeno tipo 3
COL1A1 – Sequência gênica do Colágeno tipo 1
COL2A1 – Sequência gênica do Colágeno tipo 2
COMP – Proteína da matriz oligomérica da cartilagem
CP – Cobertura com periósteo
ECR – Ensaio clínico randomizado
FGF-18 – Fator de crescimento fibroblástico 18
Fmod – Fibromodulina
FTC – Fosfato tricálcico
GDF5 – Fator de diferenciação de crescimento 5
H&E – Hematoxilina e eosina
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina-1
IHC – Imunohistoquímica
IL-1 – Interleucina 1
IL-6 – Interleucina 6
IL-10 – Interleucina 10
KOOS – *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*

MCL – Microscopia confocal a laser
MEC – Matriz extracelular
MMP-2 – Metaloproteinase tipo 2
MMP-3 – Metaloproteinase tipo 3
MMP-9 – Metaloproteinase tipo 9
MMP-13 – Metaloproteinase tipo 13
OPN – Osteopontina
PCL – Policaprolactona
PEG – Polietilenoglicol
PGE2 – Prostaglandina E2
PGA – Ácido poliglicólico
PLA – Ácido polilático
PLGA – Ácido polilático-co-glicólico
PVA – Álcool polivinílico
rhBMP-2 – Proteína Morfogenética Óssea Recombinante Humana 2
RUNX2 – Sequência gênica do fator de transcrição de osteogênese
SF – Selante de fibrina
SFB – Soro fetal bovino
SO – Sutura óssea
SO/FG – Safranina O/Fast Green
SOX9 – Fator de transcrição SRY-box 9
TGF β -1 – Fator de crescimento transformador beta tipo 1
TGF β -2 – Fator de crescimento transformador beta tipo 2
TGF β -3 – Fator de crescimento transformador beta tipo 3
TNF- α – Fator de necrose tumoral- α
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
WOMAC – *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

APOLONIO, E.V.P., Biocompatibilidade e eficácia da membrana sintética à base de polidioxanona na restauração da cartilagem articular em estudo pré-clínico em ovinos. Botucatu, 2026, 107 p. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia.

RESUMO

Introdução: A cartilagem articular (CA) apresenta capacidade regenerativa intrínseca limitada, tornando seu reparo um desafio clínico persistente. Os *scaffolds* de polidioxanona (PDO) oferecem biocompatibilidade, degradação ajustável e suporte estrutural, enquanto as células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo (AD-MSCs) possuem potencial condrogênico, imunomodulador e regenerativo. Este estudo avaliou a biocompatibilidade do *scaffold* de PDO e investigou sua eficácia em potencializar o reparo da CA quando combinado à microfratura (MF) ou a células-tronco mesenquimais alogênicas derivadas de tecido adiposo ovino (SadMSCs), em comparação com um *scaffold* de colágeno (COL), em um modelo pré-clínico ovino. **Métodos:** Vinte e quatro ovelhas adultas foram aleatoriamente distribuídas em seis grupos. Foram confeccionados defeitos condrais de espessura total no centro de apoio do côndilo medial do fêmur e tratados de acordo com cada grupo: Controle (sem tratamento), MF isolada, MF/COL, MF/PDO, SadMSC/COL ou SadMSC/PDO. As SadMSCs foram isoladas, expandidas e caracterizadas quanto à viabilidade, imunofenotipagem e diferenciação em trilineagem. A biocompatibilidade do *scaffold* de PDO foi avaliada por adesão e proliferação celular por coloração *Live/Dead* e microscopia eletrônica de varredura. Após 26 semanas, o reparo da CA foi avaliado macroscopicamente seguindo as diretrizes do escore da ICRS, histologicamente pelo escore modificado de O’Driscoll e por imuno-histoquímica para os alvos COL I, COL II, COL X, TGF- β 2 e TGF- β 3. **Resultados:** Os *scaffolds* de PDO sustentaram a sobrevivência, adesão e proliferação das SadMSCs. Clinicamente, os animais apresentaram boa recuperação sem complicações relevantes. À necropsia, não foram detectadas membranas residuais, inflamação ou reações adversas. Macroscopicamente, o grupo PDO/MF apresentou os melhores escores de reparo, significativamente superiores aos grupos Controle, MF isolada, MF/PDO, SadMSC/COL ou SadMSC/PDO. Microscopicamente, SadMSC/PDO resultou nos maiores escores de O’Driscoll e imuno-histoquímica, com forte expressão de COL II e TGF- β , além de redução de COL I e COL X, indicando formação de cartilagem semelhante à hialina. A análise multivariada confirmou forte correlação positiva entre a expressão de COL II, TGF- β e os escores histológicos. **Conclusão:** Os *scaffolds* de PDO demonstraram excelente biocompatibilidade e, quando combinados às SadMSCs, proporcionaram reparo condral superior em comparação aos *scaffolds* de COL ou MF isolada. Enquanto PDO/MF apresentou os melhores resultados macroscópicos, SadMSC/PDO promoveu os achados microscópicos e moleculares mais favoráveis, sugerindo que AdMSCs alogênicas semeadas em *scaffolds* de PDO favorecem a formação de cartilagem semelhante à hialina. Esses achados destacam os construtos baseados em PDO e AD-MSCs alogênicas como uma alternativa promissora para estratégias translacionais de reparo da CA.

Palavras-chave: Scaffold de polidioxanona; Células-tronco mesenquimais alogênicas derivadas de tecido adiposo; Reparo de cartilagem; Modelo pré-clínico ovino; Engenharia de tecidos.

APOLONIO, E.V.P., Biocompatibility and efficacy of synthetic polydioxanone-based membrane in joint cartilage restoration in a preclinical study in sheep. Botucatu, 2026, 107 p. São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho”, School of Veterinary Medicine and Animal Science.

ABSTRACT

Introduction: Articular cartilage (AC) exhibits limited intrinsic regenerative capacity, making its repair a persistent clinical challenge. Polydioxanone (PDO) scaffolds offer biocompatibility, tunable degradation, and structural support, whereas adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) possess chondrogenic, immunomodulatory, and regenerative potential. This study evaluated the biocompatibility of the PDO scaffold and investigated its effectiveness in enhancing AC repair when combined with microfracture (MF) or allogeneic ovine adipose-derived mesenchymal stem cells (SadMSCs), in comparison with a collagen scaffold (COL), in a preclinical ovine model. **Methods:** Twenty-four adult sheep were randomly allocated into six groups. Full-thickness chondral defects were created in the weight-bearing region of the medial femoral condyle and treated according to each group: Control (no treatment), MF alone, MF/COL, MF/PDO, SadMSC/COL, or SadMSC/PDO. SadMSCs were isolated, expanded, and characterized for viability, immunophenotyping, and trilineage differentiation. The biocompatibility of the PDO scaffold was assessed by cell adhesion and proliferation using Live/Dead staining and scanning electron microscopy. After 26 weeks, AC repair was evaluated macroscopically following ICRS scoring guidelines, histologically using the modified O’Driscoll score, and immunohistochemically for COL I, COL II, COL X, TGF- β 2, and TGF- β 3. **Results:** PDO scaffolds supported the survival, adhesion, and proliferation of SadMSCs. Clinically, animals showed good recovery without major complications. At necropsy, no residual membranes, inflammation, or adverse reactions were detected. Macroscopically, the PDO/MF group presented the best repair scores, significantly superior to the Control, MF alone, MF/COL, SadMSC/COL, and SadMSC/PDO groups. Microscopically, SadMSC/PDO achieved the highest O’Driscoll and immunohistochemistry scores, with strong expression of COL II and TGF- β , along with reduced COL I and COL X, indicating hyaline-like cartilage formation. Multivariate analysis confirmed a strong positive correlation between COL II, TGF- β expression, and histological scores. **Conclusion:** PDO scaffolds demonstrated excellent biocompatibility and, when combined with SadMSCs, promoted superior cartilage repair compared with COL scaffolds or MF alone. While PDO/MF achieved the best macroscopic outcomes, SadMSC/PDO provided the most favorable microscopic and molecular findings, suggesting that allogeneic AdMSCs seeded on PDO scaffolds enhance hyaline-like cartilage formation. These results highlight PDO and AD-MSC-based constructs as a promising alternative for translational strategies in AC repair.

Keywords: Polydioxanone scaffold; Allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells; Cartilage repair; Ovine pre-clinical model; Tissue engineering

Lista de Figuras

Figura 1. Imagem representativa do corte transversal da cartilagem articular saudável. O lado direito da imagem demonstra a organização dos condrócitos em cada uma das zonas. O lado esquerdo da imagem apresenta a estrutura das fibras de colágeno nessas mesmas zonas. Ao centro, a disposição e organização dos componentes da CA estão representadas. Adaptado de Thoene; Bejer-Olenska; Wojtkiewicz, (2023).....20

Figura 2. Comparação das características e potencial de CTM derivadas de Tecido adiposo, Cordão umbilical, Medula óssea e Membrana sinovial para o tratamento de lesões da cartilagem articular. Adaptado de (Zha et al., 2021)31

Sumário

CAPÍTULO 1	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	15
3. HIPÓTESE	15
4. OBJETIVOS	16
4.1 Objetivos específicos	16
5. REVISÃO DE LITERATURA	17
5.1 Articulação sinovial.....	17
5.2 Cartilagem articular	18
5.2.1 Organização funcional e estrutural da cartilagem articular.....	18
5.2.2 Componentes colágeno da cartilagem articular.....	20
5.2.3 Colágeno tipo II (COL II)	21
5.2.4 Colágeno tipo I (COL I)	21
5.2.5 Colágeno tipo X (COL X)	22
5.2.6 Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- β)	23
5.3 Fibrocartilagem no reparo condral	25
5.4 Lesões condrais focais	26
5.5 Modalidades de tratamento cirúrgico de lesões condrais focais	27
5.6 Microfratura	27
5.7 Reparo condral guiado por células e <i>scaffolds</i>	29
5.8 Células-tronco mesenquimais no tratamento de lesões condrais focais	30
5.9 Polidioxanona	34
5.10 Recentes avanços e inovações no tratamento de lesões da cartilagem articular.....	40
6. REFERÊNCIAS	42
CAPÍTULO 2	52
Artigo científico: Combining polydioxanone-based scaffold and allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells for articular cartilage repair - a pre-clinical study.....	53

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

As articulações sinoviais ou diartroses são compostas por diferentes tecidos com a função de unir duas ou mais estruturas ósseas, permitindo a realização do movimento. Presentes tanto no esqueleto axial quanto no esqueleto apendicular, as articulações exibem variados componentes, tamanhos e graus de mobilidade (Rux et al., 2019).

A cartilagem articular (CA) é o principal componente da articulação e é definida como um tecido conjuntivo especializado que recobre as extremidades dos ossos nas articulações sinoviais, proporcionando uma superfície lisa e de baixo coeficiente de fricção, que distribui eficazmente as forças de compressão produzidas durante o suporte de peso e viabiliza o movimento articular sem dor (Karpiński et al., 2025). Macroscopicamente, apresenta coloração branco-azulada e translúcida com espessura variável de acordo com a articulação, sendo as mais espessas localizadas nas articulações que recebem maior carga e sustentação de peso, como joelho, tarso e metacarpofalângica nos equinos e joelho, coxofemoral e tornozelo nos humanos (Frisbie; Cross; McIlwraith, 2006).

A CA é hialina e composta por um número reduzido de células especializadas denominadas condrócitos. Essas células compõem 2% do volume total da CA, e além de produzir, são circundadas e protegidas pela matriz extracelular (MEC) constituída principalmente por água, colágenos, proteoglicanos e glicosaminoglicanos (GAG). Adicionalmente, a CA é estruturada em camadas, que podem ser funcional e estruturalmente divididas em quatro zonas: a zona superficial (tangencial), a zona média (transicional), a zona profunda (radial) e a zona de cartilagem calcificada (Karpiński et al., 2025; Thoene; Bejer-Olenska; Wojtkiewicz, 2023).

A ausência de vascularização, drenagem linfática e inervação na cartilagem articular faz com que o aporte de nutrientes e a remoção de metabólitos dependam exclusivamente da difusão do líquido sinovial. Essa condição impõe uma limitação intrínseca à capacidade reparativa do tecido, de modo que lesões cartilagueas tendem a ser substituídas por fibrocartilagem cicatricial, a qual apresenta propriedades estruturais e funcionais significativamente inferiores às da cartilagem hialina saudável (Brittberg; Winalski, 2003a; Karpiński et al., 2025; Outerbridge, 1961; Van Weeren, 2016).

As lesões condrais são provenientes da degradação da cartilagem articular e reconhecidas como o principal fator causador e de progressão da osteoartrite (OA). Esta degradação é desencadeada por diversos fatores, incluindo influências metabólicas,

genéticas, vasculares e traumáticas. Embora um único evento de carga excessiva na articulação possa causar tais lesões, estas são comumente geradas gradualmente, decorrentes do acúmulo de microlesões repetitivas e de baixa magnitude na articulação, provenientes da atividade atlética ou desgaste fisiológico relacionado ao envelhecimento. A OA é definida como uma doença de progressão lenta e incapacitante, e ocorre de forma similar entre os equinos e o homem, afetando indivíduos em diferentes fases da vida (C. Wayne McIlwraith, 2020; Li et al., 2013; Monteiro; Bettencourt; Lepage, 2015; Ortved; Nixon, 2016).

A classificação das lesões condrais foi primeiramente descrita por (Outerbridge, 1961) em casos de condromalácia patelar em humanos e posteriormente aplicada para as demais articulações. Esta classificação foi baseada no diâmetro da lesão, sem considerar a profundidade da mesma. No entanto, em 2003, a Sociedade Internacional de Regeneração de Cartilagem e Preservação de Articulações (ICRS) modificou a classificação, considerando a profundidade da lesão e específica para defeitos condrais focais (Brittberg; Winalski, 2003a; Goyal, 2021). A classificação proposta pela ICRS é a mais aceita e usual nos dias atuais, graduando como 0 a cartilagem normal, enquanto no grau 4 a CA estará completamente alterada com todas as camadas comprometidas e exposição do osso subcondral.

O diagnóstico das lesões cartilagíneas é um desafio clínico devido à ausência de inervação da CA, de modo que sinais específicos de dor somente se manifestam em casos de destruição completa das quatro camadas cartilagíneas e consequente exposição do osso subcondral, que é innervado. Além disso, as manifestações clínicas das alterações articulares são inespecíficas, incluindo efusão, aumento de temperatura local, redução da mobilidade e dor à flexão, geralmente decorrentes de alterações na membrana sinovial, cápsula articular ou ligamentos adjacentes. Assim, para a obtenção de um diagnóstico preciso, exames de imagem são rotineiramente empregados na avaliação das alterações articulares (C. Wayne McIlwraith, 2020; Karpiński et al., 2025).

A limitada capacidade intrínseca de cicatrização atrelada à alta complexidade estrutural do tecido cartilagíneo torna o tratamento destas lesões um grande desafio para médicos e veterinários ortopedistas. Em ambas as espécies, equinos e humanos, as opções terapêuticas para lesões de cartilagem são classificadas em tratamento clínico e cirúrgico. Nos casos de tratamento clínico, como a fisioterapia, manejo medicamentoso e infiltrações articulares, têm como objetivo aliviar os sintomas/sinais clínicos e retardar a

progressão da osteoartrite. No entanto, estes métodos não abordam os defeitos estruturais da CA, o que gera a busca por terapias mais inovadoras (Boushell et al., 2017; Kutaish et al., 2025b; Ortved; Nixon, 2016; Thoene; Bejer-Olenska; Wojtkiewicz, 2023).

O tratamento cirúrgico tem como objetivos promover o reparo do defeito condral e aliviar os sintomas. As técnicas tradicionais para lesões condrais focais, como o desbridamento e a lavagem articular por via artroscópica ou a microfratura do osso subcondral, apresentam sucesso limitado quanto à restauração duradoura da cartilagem articular. Nesse contexto, técnicas restauradoras como a condrogênese induzida por matriz autóloga (AMIC[®]) e a engenharia tecidual baseada em células-tronco mesenquimais (CTM) surgiram como alternativas promissoras, por possibilitarem um reparo condral mais semelhante à cartilagem hialina, consequentemente, com maior funcionabilidade e durabilidade (Behrendt et al., 2024; Huang et al., 2022; Kutaish et al., 2025b; Ortved; Nixon, 2016).

As CTM têm sido amplamente investigadas na medicina e medicina veterinária pelo seu potencial no tratamento de lesões da cartilagem articular e da osteoartrite (Monteiro; Bettencourt; Lepage, 2015; Ortved; Nixon, 2016; Thoene; Bejer-Olenska; Wojtkiewicz, 2023). Estas células multipotentes são derivadas de diversas fontes, tendo a medula óssea, o tecido adiposo e a membrana sinovial as mais aplicáveis em afecções ortopédicas (Roffi et al., 2018). Além da capacidade de autorrenovação e habilidade de diferenciação em folhetos mesodermis, os efeitos parácrinos das CTM são os mais almejados. Um dos principais mecanismos pelos quais as CTMs exercem os seus efeitos terapêuticos é através da sinalização parácrina. As CTMs têm a capacidade de secretar um conjunto diversificado de fatores bioativos, tais como fatores de crescimento, citocinas e vesículas extracelulares, que influenciam o comportamento e a função das células circundantes. Foi demonstrado que estes fatores parácrinos desempenham um papel fundamental na regulação do microambiente inflamatório, modulando a atividade das células imunitárias e promovendo a reparação e regeneração dos tecidos (Huang et al., 2022; Thoene; Bejer-Olenska; Wojtkiewicz, 2023). Além disso, a utilização de terapias com CTM combinadas com outras abordagens, como *scaffolds* de componentes da matriz extracelular ou sintéticos, é uma área de investigação ativa.

As membranas à base do polímero biodegradável de polidioxanona (PDO) têm atraído a atenção no domínio da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa por seu potencial de aplicação na reparação guiada de tecidos. Estas oferecem várias propriedades

vantajosas, tais como flexibilidade, biocompatibilidade e cinética de degradação ajustável. Além disso, foi demonstrado que as membranas à base de PDO facilitam a fixação, a proliferação e a diferenciação das células, promovendo assim a formação de tecido funcional (Goonoo et al., 2015; Saska et al., 2021a). Estes resultados destacam o papel promissor das membranas à base de PDO como auxiliares para a reparação e regeneração de tecidos em várias aplicações clínicas, incluindo lesões da CA.

A engenharia de tecidos aplicada à reparação da cartilagem tem se consolidado como uma área central da medicina regenerativa, principalmente em virtude da limitada capacidade intrínseca de autorreparação da CA. Nesse cenário, o desenvolvimento de *scaffolds* desempenha um papel fundamental ao fornecer suporte estrutural às células e mimetizar a arquitetura tridimensional (3D) do tecido cartilaginoso. Paralelamente, terapias baseadas em CTMs, isoladas ou em combinação com *scaffolds* de componentes da matriz extracelular ou materiais sintéticos, configuram um campo de investigação altamente ativo (Kutaish et al., 2025b; Thoene; Bejer-Olenska; Wojtkiewicz, 2023).

6. REFERÊNCIAS

- A. BUCKWALTER; H. J. MANKIN. Articular cartilage: Part I. **Journal of Bone and joint surgery**, v. 79, n. 4, p. 600, 1997.
- ABDO, Victoria L. *et al.* Tackling Microbial Contamination in Polydioxanone-Based Membranes for Regenerative Therapy: Bioengineering an Antibiotic-Loaded Platform. **ACS Applied Bio Materials**, v. 8, n. 5, p. 4119–4131, 19 maio 2025.
- ALCAIDE-RUGGIERO, Lourdes *et al.* Main and minor types of collagens in the articular cartilage: The role of collagens in repair tissue evaluation in chondral defects. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 24, 1 dez. 2021.
- ALCAIDE-RUGGIERO, Lourdes *et al.* Immunohistochemical Analysis of Knee Chondral Defect Repair after Autologous Particulated Cartilage and Platelet-Rich Plasma Treatment in Sheep. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, 1 out. 2023.
- AMAN, Zachary S. *et al.* Diagnosis of knee cartilage injuries—an international Delphi consensus statement. **Journal of Cartilage and Joint Preservation**, v. 4, n. 3, 1 set. 2024.
- ANDERSEN, Camilla *et al.* Integrin $\alpha 10\beta 1$ -Selected Mesenchymal Stem Cells Reduce Pain and Cartilage Degradation and Increase Immunomodulation in an Equine Osteoarthritis Model. **CARTILAGE**, v. 16, n. 2, p. 250–264, 21 jun. 2025.
- ANDRZEJEWSKA, Anna; LUKOMSKA, Barbara; JANOWSKI, Mirosław. **Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. Stem Cells**Wiley-Blackwell, , 1 jul. 2019.
- ARMIENTO, Angela R.; ALINI, Mauro; STODDART, Martin J. **Articular fibrocartilage - Why does hyaline cartilage fail to repair? Advanced Drug Delivery Reviews**Elsevier B.V., , 1 jun. 2019.
- ASCH, Alexandre; KALBERMATTEN, Daniel F.; MADDURI, Srinivas. Clinical Safety and Efficacy of Allogeneic Adipose Stem Cells: A Systematic Review of the Clinical Trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 13, p. 6376, 2 jul. 2025.
- BECK, Aswin *et al.* Treatment of Articular Cartilage Defects with Microfracture and Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Leads to Extensive Subchondral Bone Cyst Formation in a Sheep Model. **American Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 10, p. 2629–2643, 1 out. 2016.
- BEHRENDT, Peter *et al.* Autologous matrix-induced chondrogenesis provides better outcomes in comparison to autologous minced cartilage implantation in the repair of knee chondral defects. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 32, n. 11, p. 3023–3030, 30 nov. 2024.

1 BISTOLFI, Alessandro *et al.* Regeneration of articular cartilage: Scaffold used in
2 orthopedic surgery. A short handbook of available products for regenerative joints
3 surgery. **Clinical Sciences Research and Reports**, v. 1, n. 1, 2017.

4
5 BOUSHELL, Margaret K. *et al.* **Current strategies for integrative cartilage repair.**
6 **Connective Tissue Research** Taylor and Francis Ltd, , 3 set. 2017.

7
8 BRITTBERG, Mats. **Treatment of knee cartilage lesions in 2024: From hyaluronic**
9 **acid to regenerative medicine.** **Journal of Experimental Orthopaedics** John Wiley and
10 Sons Inc, , 1 abr. 2024.

11
12 BRITTBERG, Mats. **Cartilage Repair with Autologous Chondrocytes (ACI**
13 **Generations 1–4).** **Clinics in Sports Medicine** W.B. Saunders, , 1 jul. 2025.

14
15 BRITTBERG, Mats; WINALSKI, Carl S. Evaluation of cartilage injuries and repair. **The**
16 **Journal of Bone & Joint Surgery**, 2003a.

17
18 BRITTBERG, Mats;; WINALSKI, Carl S. Evaluation of Cartilage Injuries and Repair.
19 **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 85, n. SUPPL_2, p. 58–69, 2003b.

20
21 C. WAYNE MCILWRAITH. JOINT INJURIES AND DISEASE AND
22 OSTEOARTHRITIS. *In*: GARY M. BAXTER. (Org.). **Adams and Stashak's Lameness**
23 **in Horses**. Seventh Edition ed. [S.l.: S.n.].

24
25 CAPLAN, Arnold I. Mesenchymal stem cells. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 9,
26 n. 5, p. 641–650, 1991.

27
28 CARNEIRO, Diego de Carvalho *et al.* **Clinical Trials with Mesenchymal Stem Cell**
29 **Therapies for Osteoarthritis: Challenges in the Regeneration of Articular Cartilage.**
30 **International Journal of Molecular Sciences** Multidisciplinary Digital Publishing
31 Institute (MDPI), , 1 jun. 2023.

32
33 CHEN, Cheng Fong *et al.* Safety and Tolerability of Intra-Articular Injection of Adipose-
34 Derived Mesenchymal Stem Cells GXPC1 in 11 Subjects With Knee Osteoarthritis: A
35 Nonrandomized Pilot Study Without a Control Arm. **Cell Transplantation**, v. 33, 1 jan.
36 2024a.

37
38 CHEN, Cheng-Fong *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection
39 of allogeneic adipose-derived stem cells (ADSCs) ELIXCYTE®: a phase I/II,
40 randomized, active-control, single-blind, multiple-center clinical trial. **Stem Cell**
41 **Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 562, 30 dez. 2021.

42
43 CHEN, Maohua *et al.* Advancements in tissue engineering for articular cartilage
44 regeneration. **Heliyon**, v. 10, n. 3, p. e25400, fev. 2024b.

45
46 COKELAERE, S. M. *et al.* Nanofracturing: a new technique for bone marrow stimulation
47 in equine cartilage repair. **Pferdeheilkunde Equine Medicine**, v. 36, n. 2, p. 100–106–
48 100–106, 2020.

- DAR, Ejaz R. *et al.* Adipose tissue-and bone marrow-derived mesenchymal stem cells from sheep: Culture characteristics. **Animals**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2021.
- DAVIS, Elizabeth E. R. *et al.* Passaged Articular Chondrocytes From the Superficial Zone and Deep Zone Can Regain Zone-Specific Properties After Redifferentiation. **American Journal of Sports Medicine**, v. 52, n. 4, p. 1075–1087, 1 mar. 2024.
- DE MATTOS CARVALHO, Armando *et al.* Isolation and immunophenotypic characterization of mesenchymal stem cells derived from equine species adipose tissue. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 132, n. 2–4, p. 303–306, 15 dez. 2009.
- DU, Xinmei *et al.* **The role of TGF-beta3 in cartilage development and osteoarthritis.** **Bone Research**Springer Nature, , 1 dez. 2023.
- DUAN, Bjr M. *et al.* Follow us @BoneJointRes The role of TGF-β2 in cartilage development and diseases. **Bone Joint Res**, v. 10, n. 8, p. 474–487, 2021.
- FERNANDES, Tiago Lazzaretti *et al.* Tissue Engineering Construct for Articular Cartilage Restoration with Stromal Cells from Synovium vs. Dental Pulp—A Pre-Clinical Study. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 12, 1 dez. 2024.
- FOCSA, Mircea Adrian; FLORESCU, Sorin; GOGULESCU, Armand. **Emerging Strategies in Cartilage Repair and Joint Preservation. Medicina (Lithuania)**Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), , 1 jan. 2025.
- FORTIER, Lisa A. *et al.* Concentrated Bone Marrow Aspirate Improves Full-Thickness Cartilage Repair Compared with Microfracture in the Equine Model. **The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume**, v. 92, n. 10, p. 1927–1937, ago. 2010.
- FORTIER, Lisa A. *et al.* The role of growth factors in cartilage repair. *In*: Springer New York LLC, 2011.
- FORTIER, Lisa A. *et al.* BioCartilage Improves Cartilage Repair Compared With Microfracture Alone in an Equine Model of Full-Thickness Cartilage Loss. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 9, p. 2366–2374, 20 set. 2016.
- FRIGÉRIO, Paula Buzo *et al.* Combination of a Synthetic Bioceramic Associated with a Polydioxanone-Based Membrane as an Alternative to Autogenous Bone Grafting. **Biomimetics**, v. 9, n. 5, 1 maio 2024.
- FRISBIE, D. D.; CROSS, M. W.; MCILWRAITH, C. W. A comparative study of articular cartilage thickness in the stifle of animal species used in human pre-clinical studies compared to articular cartilage thickness in the human knee. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 19, n. 03, p. 142–146, 8 fev. 2006.
- FUGAZZOLA, Maria C.; VAN WEEREN, Paul R. **Surgical osteochondral defect repair in the horse—a matter of form or function?** **Equine Veterinary Journal**Equine Veterinary Journal Ltd, , 1 jul. 2020.

- GAO, Liang; CUCCHIARINI, Magali; MADRY, Henning. Cyst formation in the subchondral bone following cartilage repair. **Clinical and Translational Medicine**, v. 10, n. 8, dez. 2020.
- GILLE, Justus *et al.* Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for Treatment of Focal Cartilage Defects in the Knee: A Follow-up Study. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, v. 9, n. 2, 2021.
- GOLDBERG, Andy *et al.* The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: A systematic review. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**BioMed Central Ltd., , 9 mar. 2017.
- GOONOO, Nowsheen *et al.* Polydioxanone-based bio-materials for tissue engineering and drug/gene delivery applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**Elsevier, , 1 nov. 2015.
- GOYAL, Deepak Rajkumar. **The Illustrative Book of Cartilage Repair**. [S.l.: S.n.].
- HENRI FAVREAU, Spheroids *et al.* Osteochondral Repair Combining Therapeutics Implant with Mesenchymal Stem Cells. [S.l.: S.n.].
- HUANG, Jianghong *et al.* Modification of mesenchymal stem cells for cartilage-targeted therapy. **Journal of Translational Medicine**BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2022.
- HUBER, MONIKA; TRATTNIG, SIEGFRIED; LINTNER, FELIX. Anatomy, Biochemistry, and Physiology of Articular Cartilage. **Investigative Radiology**, v. 35, n. 10, p. 573–580, out. 2000.
- HUNZIKER, E. B. Articular cartilage repair: Basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 10, n. 6, p. 432–463, 2002.
- JEONG, Woong-Kyo *et al.* Repair of osteochondral defects with a construct of mesenchymal stem cells and a polydioxanone/poly(vinyl alcohol) scaffold. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 49, n. 2, p. 155–164, fev. 2008.
- JOHNSON, Sherry A.; FRISBIE, David D. Cartilage Therapy and Repair in Equine Athletes. **Operative Techniques in Orthopaedics**, v. 26, n. 3, p. 155–165, set. 2016.
- KALER, J.; WASSINK, G. J.; GREEN, L. E. The inter- and intra-observer reliability of a locomotion scoring scale for sheep. **Veterinary Journal**, v. 180, n. 2, p. 189–194, maio 2009.
- KARPIŃSKI, Robert *et al.* Articular Cartilage: Structure, Biomechanics, and the Potential of Conventional and Advanced Diagnostics. **Applied Sciences**, v. 15, n. 12, p. 6896, 18 jun. 2025.

- 1 KASAGGA, Alousious *et al.* Autologous Versus Allogeneic Adipose-Derived
2 Mesenchymal Stem Cell Therapy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review, Pairwise
3 and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Cureus**, 21 abr. 2025.
4
- 5 KASPIRIS, Angelos *et al.* **Subchondral Bone Cyst Development in Osteoarthritis:
6 From Pathophysiology to Bone Microarchitecture Changes and Clinical
7 Implementations.** **Journal of Clinical Medicine**MDPI, , 1 fev. 2023.
8
- 9 KAWABATA, Shingo *et al.* Osteophyte Cartilage as a Potential Source for Minced
10 Cartilage Implantation: A Novel Approach for Articular Cartilage Repair in
11 Osteoarthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 10, p. 5563, 20
12 maio 2024.
13
- 14 KLEUSKENS, Meike W. A. *et al.* Neo-cartilage formation using human nondegenerate
15 versus osteoarthritic chondrocyte-derived cartilage organoids in a viscoelastic hydrogel.
16 **Journal of Orthopaedic Research**, v. 41, n. 9, p. 1902–1915, 1 set. 2023.
17
- 18 KOH, Yong Gon *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells with microfracture
19 versus microfracture alone: 2-year follow-up of a prospective randomized trial.
20 **Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, v. 32, n. 1, p. 97–109,
21 2016.
22
- 23 KUTAISH, Halah *et al.* **Current trends in the treatment of focal cartilage lesions: a
24 comprehensive review.** **EFORT Open Reviews**British Editorial Society of Bone and
25 Joint Surgery, , 2025a.
26
- 27 KUTAISH, Halah *et al.* Current trends in the treatment of focal cartilage lesions: a
28 comprehensive review. **EFORT Open Reviews**, v. 10, n. 4, p. 203–212, 1 abr. 2025b.
29
- 30 LE, Hanxiang *et al.* Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration. **Journal of Tissue
31 Engineering**, v. 11, 26 jan. 2020.
32
- 33 LE, Linh Thi Thuy *et al.* Evaluating the efficacy of intra-articular polydioxanone (PDO)
34 injections as a novel viscosupplement in osteoarthritis treatment. **Life Sciences**, v. 361,
35 p. 123303, 15 jan. 2025.
36
- 37 LI, Jiawei *et al.* **Fibrocartilage hyalinization: A potential therapeutic strategy for
38 articular fibrocartilage.** **Journal of Orthopaedic Translation**Elsevier (Singapore) Pte
39 Ltd, , 1 maio 2025.
40
- 41 LI, Yongping *et al.* **The age-related changes in cartilage and osteoarthritis.** **BioMed
42 Research International**, 2013.
43
- 44 LIVAK, Kenneth J.; SCHMITTGEN, Thomas D. Analysis of Relative Gene Expression
45 Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2 C T Method. **METHODS**, v. 2, n. 5,
46 p. 402–408, 2001.
47
- 48 LOTZ, Martin; LOESER, Richard F. **Effects of aging on articular cartilage
49 homeostasis.** **Bone**, ago. 2012.

1
2 LYAHYAI, Jaber *et al.* Isolation and characterization of ovine mesenchymal stem cells
3 derived from peripheral blood. **BMC Veterinary Research**, v. 8, 22 set. 2012.

4
5 MARTEL-PELLETIER, Johanne *et al.* **Cartilage in normal and osteoarthritis**
6 **conditions. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, abr. 2008.

7
8 MARTINS, Joana A. *et al.* Polydioxanone implants: A systematic review on safety and
9 performance in patients. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 34, n. 7, p. 902–916,
10 26 fev. 2020.

11
12 MATHEWS, Manju Maria. Polydioxanone: applications in surgery and tissue
13 engineering. *In: Synthetic Polymers in Drug and Biotherapeutics Delivery. [S.l.]:*
14 Elsevier, 2025a. p. 315–334.

15
16 MATHEWS, Manju Maria. Polydioxanone: applications in surgery and tissue
17 engineering. *In: Synthetic Polymers in Drug and Biotherapeutics Delivery. [S.l.]:*
18 Elsevier, 2025b. p. 315–334.

19
20 MCCARTY, Rosa C. *et al.* Characterisation and developmental potential of ovine bone
21 marrow derived mesenchymal stem cells. **Journal of Cellular Physiology**, v. 219, n. 2,
22 p. 324–333, maio 2009.

23
24 MCILWRAITH, C. W. *et al.* **Joint Disease in the Horse. [S.l.]: Elsevier**, 2016.

25
26 MIGLIORINI, Filippo *et al.* **Surgical management of focal chondral defects of the**
27 **knee: a Bayesian network meta-analysis. Journal of Orthopaedic Surgery and**
28 **Research** BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2021.

29
30 MIGLIORINI, Filippo *et al.* Regenerative Cartilage Treatment for Focal Chondral
31 Defects in the Knee: Focus on Marrow-Stimulating and Cell-Based Scaffold Approaches.
32 **Cells**, v. 14, n. 15, p. 1217, 7 ago. 2025.

33
34 MILLER, Dana *et al.* Adipose-Derived Stem Cells, Obesity, and Inflammation.
35 **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 101, n. 9, p. 879–887,
36 set. 2022.

37
38 MITHOEFER, Kai *et al.* **Clinical efficacy of the microfracture technique for articular**
39 **cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis. American**
40 **Journal of Sports Medicine**, 2009.

41
42 MITHOEFER, Kai; VENUGOPAL, Vivek; MANAQIBWALA, Moiz. Incidence,
43 Degree, and Clinical Effect of Subchondral Bone Overgrowth after Microfracture in the
44 Knee. **American Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 8, p. 2057–2063, 1 ago. 2016.

45
46 MONTEIRO, Susana O.; BETTENCOURT, Elisa V.; LEPAGE, Olivier M. **Biologic**
47 **Strategies for Intra-articular Treatment and Cartilage Repair. Journal of Equine**
48 **Veterinary Science** W.B. Saunders, , 1 mar. 2015.

1 MUMME, Marcus *et al.* Clinical relevance of engineered cartilage maturation in a
2 randomized multicenter trial for articular cartilage repair. **Science Translational**
3 **Medicine**, v. 17, n. 788, 5 mar. 2025.

4
5 NAIR, Lakshmi S.; LAURENCIN, Cato T. Biodegradable polymers as biomaterials.
6 **Progress in Polymer Science**, v. 32, n. 8–9, p. 762–798, ago. 2007.

7
8 ORTH, Patrick; GAO, Liang; MADRY, Henning. **Microfracture for cartilage repair**
9 **in the knee: a systematic review of the contemporary literature. Knee Surgery,**
10 **Sports Traumatology, Arthroscopy**Springer, , 1 mar. 2020.

11
12 ORTVED, Kyla F.; NIXON, Alan J. **Cell-based cartilage repair strategies in the horse.**
13 **Veterinary Journal**Bailliere Tindall Ltd, , 1 fev. 2016.

14
15 OSHIMA, Takeshi *et al.* A Scaffold-Free Allogeneic Construct From Adipose-Derived
16 Stem Cells Regenerates an Osteochondral Defect in a Rabbit Model. **Arthroscopy: The**
17 **Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 35, n. 2, p. 583–593, fev. 2019.

18
19 OSSENDORF, Christian *et al.* Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic
20 cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional
21 chondrocyte grafts: 2-year clinical results. **Arthritis Research and Therapy**, v. 9, 23
22 abr. 2007.

23
24 OUTERBRIDGE, R. E. The Etiology Of Chondromalacia Pattellae. **The Journal of Bone**
25 **and Joint Surgery. British volume**, v. 43-B, n. 4, p. 752–757, nov. 1961.

26
27 PENG, Liqing *et al.* Combination of a human articular cartilage-derived extracellular
28 matrix scaffold and microfracture techniques for cartilage regeneration: A proof of
29 concept in a sheep model. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 44, p. 72–87, 1 jan.
30 2024.

31
32 PERDISA, Francesco *et al.* **Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for the**
33 **Treatment of Articular Cartilage: A Systematic Review on Preclinical and Clinical**
34 **Evidence. Stem Cells International**Hindawi Limited, , 2015.

35
36 PITOL-PALIN, Leticia *et al.* Performance of Polydioxanone-Based Membrane in
37 Association with 3D-Printed Bioceramic Scaffolds in Bone Regeneration. **Polymers**, v.
38 15, n. 1, 1 jan. 2023.

39
40 PUHAKKA, Jani *et al.* Comparison Between Arthroscopic and Histological International
41 Cartilage Repair Society Scoring Systems in Porcine Cartilage Repair Model. **Cartilage**,
42 v. 13, n. 1, 1 jan. 2022.

43
44 QUIRINO, Lilian Caldas *et al.* Polydioxanone Membrane Compared with Collagen
45 Membrane for Bone Regeneration. **Polymers**, v. 15, n. 4, 1 fev. 2023a.

46
47 QUIRINO, Lilian Caldas *et al.* Polydioxanone Membrane Compared with Collagen
48 Membrane for Bone Regeneration. **Polymers**, v. 15, n. 4, 1 fev. 2023b.

- 1 RAHMADIAN, Rizki *et al.* Efficacy of a single intra-articular injection of mesenchymal
2 stem cells for knee osteoarthritis: a dose-focused meta-analysis of randomized controlled
3 trials. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 20, n. 1, p. 812, 30 ago. 2025.
4
- 5 RIOS, Barbara Ribeiro *et al.* Polydioxanone Enhances Bone Regeneration After
6 Resection and Reconstruction of Rat Femur with rhBMP2. **Tissue Engineering Part C:
7 Methods**, v. 30, n. 3, p. 102–112, 1 mar. 2024.
8
- 9 ROFFI, Alice *et al.* Injectable systems for intra-articular delivery of mesenchymal stromal
10 cells for cartilage treatment: A systematic review of preclinical and clinical evidence.
11 **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 11, 1 nov. 2018.
12
- 13 ROMANEK, Joanna; TRZCIŃSKA, Monika; SAMIEC, Marcin. Multi-faceted
14 characterization of mesenchymal stem cells and their application as a powerful tool for
15 agrobiotechnology, assisted reproductive technologies, and veterinary and regenerative
16 biomedicine - A review. **Annals of Animal Science**, v. 24, n. 2, p. 367–377, 1 abr. 2024.
17
- 18 ROMANO, Ivana Roberta *et al.* **Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells: A Tool
19 for Bone and Cartilage Repair.** **Biomedicines** Multidisciplinary Digital Publishing
20 Institute (MDPI), , 1 jul. 2023.
21
- 22 RUSSO, E. *et al.* **Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells for Cartilage
23 Regeneration Applications.** **Stem Cells International** Hindawi Limited, , 2022.
24
- 25 RUX, Danielle *et al.* Joints in the appendicular skeleton: Developmental mechanisms and
26 evolutionary influences. *In: [S.l.: S.n.]*. p. 119–151.
27
- 28 SADRI, Bahareh *et al.* Cartilage regeneration and inflammation modulation in knee
29 osteoarthritis following injection of allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal
30 cells: a phase II, triple-blinded, placebo controlled, randomized trial. **Stem Cell Research
31 and Therapy**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2023.
32
- 33 SANJURJO-RODRÍGUEZ, Clara *et al.* Ovine mesenchymal stromal cells: Morphologic,
34 phenotypic and functional characterization for osteochondral tissue engineering. **PLoS
35 ONE**, v. 12, n. 1, 1 jan. 2017.
36
- 37 SAN-MARINA, Serban *et al.* Assessment of scaffolding properties for chondrogenic
38 differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells in nasal reconstruction.
39 **JAMA Facial Plastic Surgery**, v. 19, n. 2, p. 108–114, 1 mar. 2017.
40
- 41 SARIS, Daniel B. F. *et al.* Treatment of Symptomatic Cartilage Defects of the Knee:
42 Characterized Chondrocyte Implantation Results in Better Clinical Outcome at 36
43 Months in a Randomized Trial Compared to Microfracture. **American Journal of Sports
44 Medicine**, v. 37, n. 1_suppl, p. 10S-19S, 1 nov. 2009.
45
- 46 SASKA, Sybele *et al.* Polydioxanone-Based Membranes for Bone Regeneration
47 Academic Editors: Víctor Manuel. 2021a.
48

- 1 SASKA, Sybele *et al.* Polydioxanone-Based Membranes for Bone Regeneration
2 Academic Editors: Víctor Manuel. 2021b.
- 3
- 4 SCHU, Sabine *et al.* Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. **Journal of**
5 **Cellular and Molecular Medicine**, v. 16, n. 9, p. 2094–2103, 23 set. 2012.
- 6
- 7 SEEWOONARAIN, Sheena *et al.* **Scaffold-associated procedures are superior to**
8 **microfracture in managing focal cartilage defects in the knee: A systematic review**
9 **& meta-analysis.** *KneeElsevier B.V.*, 1 jun. 2023.
- 10
- 11 SONG, Su Jin *et al.* Aligned laminin core-polydioxanone/collagen shell fiber matrices
12 effective for neuritogenesis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018a.
- 13
- 14 SONG, Su-Jin *et al.* Aligned laminin core-polydioxanone/collagen shell fiber matrices
15 effective for neuritogenesis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 5570, 3 abr. 2018b.
- 16
- 17 SOPHIA FOX, Alice J.; BEDI, Asheesh; RODEO, Scott A. The basic science of articular
18 cartilage: Structure, composition, and function. **Sports Health**, v. 1, n. 6, p. 461–468,
19 nov. 2009.
- 20
- 21 STEADMAN, J. Richard; RODKEY, William G.; RODRIGO, Juan J. Microfracture:
22 Surgical Technique and Rehabilitation to Treat Chondral Defects. **Clinical Orthopaedics**
23 **and Related Research**, v. 391, p. S362–S369, out. 2001a.
- 24
- 25 STEADMAN, J. Richard; RODKEY, William G.; RODRIGO, Juan J. Microfracture:
26 Surgical Technique and Rehabilitation to Treat Chondral Defects. **Clinical Orthopaedics**
27 **and Related Research**, v. 391, p. S362–S369, out. 2001b.
- 28
- 29 THIELEN, Nathalie G. M.; VAN DER KRAAN, Peter M.; VAN CAAM, Arjan P. M.
30 **TGFβ/BMP signaling pathway in cartilage homeostasis.** *CellsMDPI*, 1 set. 2019.
- 31
- 32 THOENE, Michael; BEJER-OLENSKA, Ewa; WOJTKIEWICZ, Joanna. **The Current**
33 **State of Osteoarthritis Treatment Options Using Stem Cells for Regenerative**
34 **Therapy: A Review.** *International Journal of Molecular Sciences* Multidisciplinary
35 Digital Publishing Institute (MDPI), 1 maio 2023.
- 36
- 37 VAN DEN BORNE, M. P. J. *et al.* International Cartilage Repair Society (ICRS) and
38 Oswestry macroscopic cartilage evaluation scores validated for use in Autologous
39 Chondrocyte Implantation (ACI) and microfracture. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 15,
40 n. 12, p. 1397–1402, dez. 2007.
- 41
- 42 VAN WEEREN, R. General Anatomy and Physiology of Joints. *In: C. WAYNE*
43 *MCILWRAITH et al. (Orgs.). Joint disease in the horse.* Second edition ed. [*S.l.: S.n.*].
44 v. Second edition.
- 45
- 46 VERONESI, Francesca *et al.* **Adipose-derived mesenchymal stem cells for cartilage**
47 **tissue engineering: State-of-The-Art in in vivo studies.** *Journal of Biomedical*
48 **Materials Research - Part A** John Wiley and Sons Inc., 2014.
- 49

1 VOLZ, Martin *et al.* A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of
2 autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC®) over microfracture: 10-year
3 follow-up. **European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology**, v. 34, n. 5,
4 p. 2429–2437, 17 abr. 2024.

5
6 WEI, Wei *et al.* **Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and**
7 **regeneration. Bioactive Materials** KeAi Communications Co., , 1 abr. 2021.

8
9 XU, Tengjing *et al.* Autologous Micro-Fragmented Adipose Tissue as Stem Cell-Based
10 Natural Scaffold for Cartilage Defect Repair. **Cell Transplantation**, v. 28, n. 12, p. 1709–
11 1720, 1 dez. 2019.

12
13 XU, Xiao *et al.* Harnessing knee joint resident mesenchymal stem cells in cartilage tissue
14 engineering. **Acta Biomaterialia**, v. 168, p. 372–387, set. 2023.

15
16 ZHA, Kangkang *et al.* **Heterogeneity of mesenchymal stem cells in cartilage**
17 **regeneration: from characterization to application. npj Regenerative**
18 **Medicine** Nature Research, , 1 dez. 2021.

19
20 ZHANG, Gengming *et al.* Local Recruitment of Autologous Stem Cells via a Targeting
21 Microgel for Precise Cartilage Repair without Surgery. **Advanced Materials**, v. 37, n.
22 33, 3 ago. 2025.

23
24 ZHANG, Yushan; YU, Weihai. Recent advances in bionic scaffolds for cartilage tissue
25 engineering. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 13, 11 jul. 2025.

26
27 ZHAO, Ruiyuan *et al.* Isolation, culture, and induced multiple differentiation of
28 Mongolian sheep adipose-derived mesenchymal stem cells. **Journal of Histotechnology**,
29 v. 43, n. 3, p. 125–134, 2 jul. 2020.